Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. -A. Kühn
und
der III. Inneren Abteilung des
Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Hochrein

Die Bedeutung der kombinierten Hochdrucktherapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Antje Burmeister
aus Magdeburg

1973

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. -A. Kühn
und
der III. Inneren Abteilung des
Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Hochrein

Die Bedeutung der kombinierten Hochdrucktherapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
Antje Burmeister
aus Magdeburg

Referent: Professor Dr. med. H. Hochrein

Korreferent: Professor Dr. med. N. Rietbrock

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13. 2. 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINER MUTTER GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS SEITE

I. Einleitung	1
II. Eigene Untersuchungen	4
III. Ergebnisse	8
IV. Diskussion	26
V. Zusammenfassung	35
VI. Tabellen	38
VII. Literaturverzeichnis	I - V

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0041

EINLEITUNG.

Da die unbehandelte Hypertonie durch die fortschreitende Arteriosklerose relativ schnell zur Herzinsuffizienz durch Überlastung führt, muß durch eine frühzeitige Feststellung des Hochdruckleidens und blutdrucksenkende Maßnahmen den daraus entstehenden Komplikationen vorgebeugt werden (GROSS, 1966 (10), PAGE und McCUBBIN, 1968 (28), PASZ und LINDNER, 1968 (31), STURM, A. jr., 1969 (33), WOLFF, 1968 (36).
Von HAUSS und LOSSE, 1963 (11) aufgestellte Sammelstatistiken zeigen, daß trotz vieler therapeutischer Fortschritte nur 3-5% aller Hypertonieerkrankungen einer kausalen Therapie zugänglich sind. Hingegen müssen 95 % aller Hochdruckkranken nach wie vor symptomatisch behandelt werden, und zwar fast immer im Sinne einer Langzeitapplikation (ARNOLD, 1965 (1), GROSS, 1966 (10), SCHUBERT, 1967 (30).
So haben Untersuchungen von SMIRK, 1966 (32) ergeben, daß Patienten mit mittelschwerer Hypertonie, die über längere Zeit mit blutdrucksenkenden Mitteln behandelt worden sind, weniger häufig an vaskulären Komplikationen erkrankt sind, als eine unbehandelte Kontrollgruppe.
Da jedoch trotz aller therapeutischen Fortschritte, die in den letzten Jahren erzielt werden konnten, fast alle bekannten Hochdruckmittel außer der gewünschten pharmakologischen Wirkung auf die Höhe des Blutdrucks teils erhebliche Nebenwirkungen haben, die bei einer Monotherapie und der dadurch notwendigen hohen Einzeldosis oft den blutdrucksenkenden Effekt beeinträchtigen, wurde von mehreren Autoren eine

Kombination der einzelnen Antihypertensiva mit verschiedenen Angriffspunkten angeregt, da dann die Einzeldosis und damit die Nebenwirkungen bei gleichem oder besserem Effekt verringert werden können (COTTIER und ROBERT, 1968 (5), DISSMANN und GOTZEN, 1967 (7), KUSCHINSKY und LÖLLMANN, 1966 (25), LINDEN, 1966 (26), SARRE und OECHSLEN, 1967 (29), WOLLHEIM, 1963 (38). Nach KAUFMANN, 1968 (19) ist hier "Mehrgleisigkeit nicht Polypragmasie, sondern therapeutisches Prinzip."
GROSS, 1966 (10), KÖHNS, JANOCHA und MAGNUS, 1965 (24), SARRE und OECHSLEN, 1967 (29), SCHUBERT, PASZ und LINDNER, 1968 (31), TEICHMANN, FRANKENBERG und ROSENBERG, 1968 (34) empfehlen als besonders günstig eine Kombination von Alpha-Methyldopa und Cyclacenin.
Der Wirkungsmechanismus von Alpha-Methyldopa beruht im wesentlichen darauf, daß hiermit ein synthetisch verändertes Zwischenprodukt der körpereigenen Adrenalinsynthese vorliegt, wodurch es zur Speicherung von falschen Oberträgerstoffen kommt, die ebenso wie Noradrenalin auf Nervenreiz freigesetzt werden, jedoch nur eine sehr schwache adrenerge Wirksamkeit haben, was sich durch Verminderung des Sympathikotonus als Blutdrucksenkung auswirkt (KRONEBERG, 1963 (20), 1964 (21), KRONEBERG, SCHLOSSMANN und STOEPEL, 1960 (22), KUSCHINSKY und LÖLLMANN, 1966 (25). Cyclacenin, ein methyliertes Piperideinderivat mit einem Guanidinrest, leitet sich chemisch von den Ganglienblockern ab, wirkt jedoch im Gegensatz zu diesen vorwiegend postganglionär (KRONEBERG, SCHLOSSMANN und STOEPEL, 1965 (23).
In einer klinischen Studie sollte deshalb überprüft werden, wel-

EINLEITUNG.

Da die unbehandelte Hypertonie durch die fortschreitende Arteriosklerose relativ schnell zur Herzinsuffizienz durch Oberlastung führt, muß durch eine frühzeitige Feststellung des Hochdruckleidens und blutdrucksenkende Maßnahmen den daraus entstehenden Komplikationen vorgebeugt werden (GROSS, 1966 (10), PAGE und McCUBBIN, 1968 (28), PASZ und LINDNER, 1968 (31), STURM, A. jr., 1969 (33), WOLFF, 1968 (36).
Von HAUSS und LOSSE, 1963 (11) aufgestellte Sammelstatistiken zeigen, daß trotz vieler therapeutischer Fortschritte nur 3-5% aller Hypertonieerkrankungen einer kausalen Therapie zugänglich sind. Hingegen müssen 95 % aller Hochdruckkranken nach wie vor symptomatisch behandelt werden, und zwar fast immer im Sinne einer Langzeitapplikation (ARNOLD, 1965 (1), GROSS, 1966 (10), SCHUBERT, 1967 (30).
So haben Untersuchungen von SMIRK, 1966 (32) ergeben, daß Patienten mit mittelschwerer Hypertonie, die über längere Zeit mit blutdrucksenkenden Mitteln behandelt worden sind, weniger häufig an vaskulären Komplikationen erkrankt sind, als eine unbehandelte Kontrollgruppe.
Da jedoch trotz aller therapeutischen Fortschritte, die in den letzten Jahren erzielt werden konnten, fast alle bekannten Hochdruckmittel außer der gewünschten pharmakologischen Wirkung auf die Höhe des Blutdrucks teils erhebliche Nebenwirkungen haben, die bei einer Monotherapie und der dadurch notwendigen hohen Einzeldosis oft den blutdrucksenkenden Effekt beeinträchtigen, wurde von mehreren Autoren eine

Kombination der einzelnen Antihypertensiva mit verschiedenen Angriffspunkten angeregt, da dann die Einzeldosis und damit die Nebenwirkungen bei gleichem oder besserem Effekt verringert werden können (COTTIER und ROBERT, 1968 (5), DISSMANN und GOTZEN, 1967 (7), KUSCHINSKY und LOLLMANN, 1966 (25), LINDEN, 1966 (26), SARRE und OECHSLEN, 1967 (29), WOLLHEIM, 1963 (38). Nach KAUFMANN, 1968 (19) ist hier "Mehrgleisigkeit nicht Polypragmasie, sondern therapeutisches Prinzip."
GROSS, 1966 (10), KÖHNS, JANOCHA und MAGNUS, 1965 (24), SARRE und OECHSLEN, 1967 (29), SCHUBERT, PASZ und LINDNER, 1968 (31), TEICHMANN, FRANKENBERG und ROSENBERG, 1968 (34) empfehlen als besonders günstig eine Kombination von Alpha-Methyldopa und Cyclacenin.
Der Wirkungsmechanismus von Alpha-Methyldopa beruht im wesentlichen darauf, daß hiermit ein synthetisch verändertes Zwischenprodukt der körpereigenen Adrenalinsynthese vorliegt, wodurch es zur Speicherung von falschen Überträgerstoffen kommt, die ebenso wie Noradrenalin auf Nervenreiz freigesetzt werden, jedoch nur eine sehr schwache adrenerge Wirksamkeit haben, was sich durch Verminderung des Sympathikotonus als Blutdrucksenkung auswirkt (KRONEBERG, 1963 (20), 1964 (21), KRONEBERG, SCHLOSSMANN und STOEPEL, 1960 (22), KUSCHINSKY und LOLLMANN, 1966 (25). Cyclacenin, ein methyliertes Piperideinderivat mit einem Guanidinrest, leitet sich chemisch von den Ganglienblockern ab, wirkt jedoch im Gegensatz zu diesen vorwiegend postganglionär (KRONEBERG, SCHLOSSMANN und STOEPEL, 1965 (23).
In einer klinischen Studie sollte deshalb überprüft werden, wel-

chen Wert die Kombination dieser beiden antihypertensiven Stoffe hat und ob durch Dosisminderung der antihypertensive Effekt gesteigert und die Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen gemindert werden können.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

Es wurden 21 Patienten, die an Hypertonie erkrankt waren, mit einer fixen Kombination von Alpha-Methyldopa und Cyclacenin (Tadip^{R}) behandelt und die Ergebnisse mit jenen von 23 Hypertonikern verglichen, die allein mit Alpha-Methyldopa (Presinol^{R}) behandelt worden waren. Gleichzeitig wurden 6 an Hypertonie erkrankte Patienten einer Behandlung mit Cyclacenin (Leron^{R}) zugeführt.
Aus der kombiniert behandelten Gruppe wurden im Anschluß an eine erfolgreiche Blutdrucksenkung 3 Patienten mit Alpha-Methyldopa und 2 mit Cyclacenin weiterbehandelt, nachdem eine Auslaßperiode von etwa 10 Tagen dazwischengeschaltet war, in der die Blutdruckwerte den unbehandelten Ausgangswert wieder erreicht hatten.

METHODIK.

Zunächst wurde bei allen mit der Diagnose Hypertonie eingewiesenen Patienten eine 5-tägige medikamentenfreie Vorperiode eingeschaltet, in der salzarme Kost (3 g NaCl/die) und Bettruhe verordnet wurden. Die Blutdruckmessungen erfolgten täglich zweimal zu festgesetzten Zeiten im Liegen nach einer mindestens halbstündigen Ruhepause und anschließend im Stehen. Der Therapie wurden nur fixierte Hypertonien zugeführt, die während der medikamentenfreien Vorphase bei salzarmer Kost und Bettruhe ständig erhöhte Blutdruckwerte zeigten. Bei etwa 30 % der Patienten sank der bei der Aufnahme oft beträchtlich erhöhte Blutdruck im Verlauf

dieser Zeit auf Normwerte herab, so daß sich eine Therapie erübrigte.

Wie wichtig eine solche Vorperiode ist, um labile Hypertonien von fixierten zu trennen, und was allein salzarme Diät bei einem zweifellos labilen essentiellen Hypertoniker vermag, zeigt die Darstellung der folgenden Abbildung.

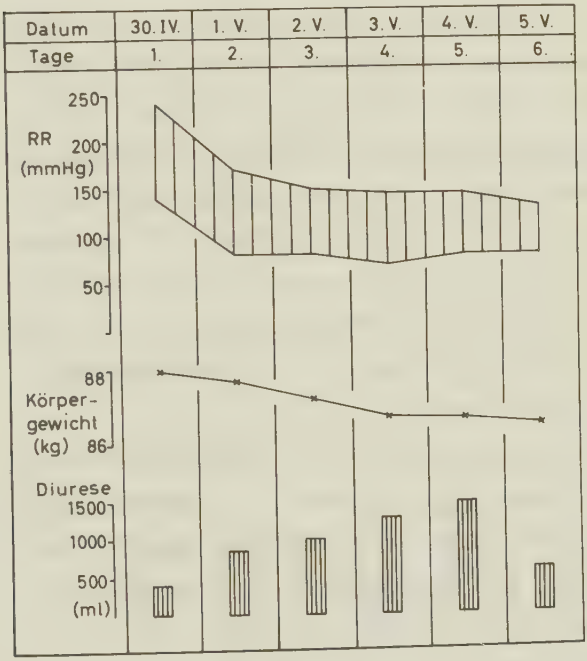

Abbildung 1 Labile essentielle Hypertonie (H. W., 42 J., männl.) unter dem Einfluß einer salzarmen Kost (3 g NaCl/die) nach HOCHREIN (1968).

Der Patient kam mit einem Blutdruck von 250/140 mm Hg zur

Aufnahme; lediglich durch salzarme Kost und Bettruhe konnte innerhalb von 6 Tagen der Blutdruck dauerhaft und stabil auf einen Normalwert von 140/90 mm Hg gesenkt werden. Im gleichen Zeitraum verlor der Patient ohne Kalorienbeschränkung 2 kg an Gewicht, was durch eine vermehrte Diurese erklärbar ist.

Neben den diagnostischen Untersuchungen während der Vorperiode, die die Hochdruckerkrankung als primäre oder sekundäre Hypertonie einordneten, wurden - außer dem Blutdruck - täglich die Harnmenge und die renale Elektrolytausscheidung von Natrium, Kalium und Chlor bestimmt. Weiterhin wurden in dieser Zeit Serumelektrolyte, Blutmenge, Venendruck und Kreislaufzeit ermittelt. Die Serumelektrolyte wurden im Verlauf der Behandlungszeit wöchentlich kontrolliert, eine nochmalige Bestimmung der hämodynamischen Faktoren erfolgte am Ende der Behandlungszeit.

Bestimmungsmethoden:

Die Serumkonzentration und die renale Ausscheidung von Natrium und Kalium wurde mittels des Flammenphonometers " Eppendorf " (Fa. Netheler und Hinz, Hamburg-Wellingsbüttel), die Chlorkonzentration wurde coulometrisch mit dem Marius-Chlor-o-counter, P. J. Kipp und Zonen, Vertriebs-GmbH, Bergisch-Gladbach, bestimmt.

Das aktive Blutvolumen wurde mit einer Isotopen-Verdünnungsmethode mit J^{131} markiertem Albumin unter Verwendung des Volemetrons (Fa. Atomium Corporation, Bellerica, Mass.) bestimmt, wobei die von WOLLHEIM 1931 (37) geforderten

Kurzzeitanalysen benutzt wurden.

Die Kreislaufzeit wurde oxymetrisch als Arm-Ohr-Kreislaufzeit nach Injektion von 1 ml 0,5%igem Patentblau in die Cubitalvene bestimmt.

Das Herzminutenvolumen wurde nach der von HOCHREIN, SELL und SCHNEIDER, 1965 (14), aufgestellten Formel

$$HMV = K \frac{BM \times 60}{ct}$$

berechnet, wobei sich die Größe K für kompensierte Hypertoniker nach der folgenden Formel bestimmen ließ:

$$K = 5{,}5 \times 10^{-4} \frac{BM}{ct} + 0{,}444$$

Der periphere Gesamtwiderstand errechnet sich aus:

$$\text{Peripherer Gesamtwiderstand} = \frac{\text{Art. Mitteldruck}^{+)}}{\text{Herzminutenvol.}} \times 1332 \text{ dyn x sec x cm}^{-5}$$

+) art. Mitteldruck = 1/2 systol. + 1/2 diastol. RR

ERGEBNISSE.

Von den 21 mit einer fixen Kombination von Alpha-Methyldopa und Cyclacenin behandelten Hypertonikern waren 13 an essentieller und 8 an renaler bzw. pyelonephritischer Hypertonie erkrankt. Sie gehörten alle dem mittelschweren Typ an.
Der mittlere Ausgangswert des Blutdruckes betrug nach einer 5-tägigen medikamentenfreien Vorperiode im Liegen 182/95 mm Hg und im Stehen 175/97 mm Hg. Das Alter der behandelten Patienten lag zwischen 21 und 70 Jahren und betrug im Durchschnitt 52,6 Jahre. Die Behandlungsdauer erstreckte sich im Mittel über 19 Tage.
In allen Fällen wurde zunächst eine Tagesdosis von 375 mg Alpha-Methyldopa und 30 mg Cyclacenin, verteilt auf 3 Einzelgaben, verabreicht. Im Verlauf der folgenden 5 - 6 Tage nach Beginn der Medikation wurde besonders auf das Verhalten des Blutdruckes und eventuell auftretende Nebenwirkungen geachtet. Bei 3 Patienten (Nr. 14, 16, 20 in Tab. 1) mußte die Dosis um 1/3 reduziert werden, da orthostatische Beschwerden auftraten. Bei den übrigen 18 Patienten zeigten sich keine Nebenwirkungen, doch ließ sich bei dieser Dosierung nur in 10 Fällen eine zufriedenstellende Blutdrucksenkung erzielen. In 8 Fällen mußte die Dosis erhöht werden, da nach Ablauf der ersten Behandlungswoche keine wesentliche Blutdruckänderung gegenüber den unbehandelten Ausgangswerten eingetreten war. In 2 Fällen genügte eine Steigerung auf 500 mg Alpha-Methyldopa und 40 mg Cyclacenin pro Tag. Bei 4 Patienten war eine Erhöhung der Dosis auf 750 mg Alpha-

Methyldopa und 60 mg Cyclacenin erforderlich, und in 2 Fällen mußte die Tagesdosis auf 1000 mg Alpha-Methyldopa und 80 mg Cyclacenin (8 Tabl. Tadip^{R}) erhöht werden, um eine befriedigende Blutdrucksenkung zu erreichen. Am Ende der Behandlungszeit betrug der mittlere Blutdruck im Liegen 153/81 mm Hg und im Stehen 135/76 mm Hg bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 500 mg Alpha-Methyldopa und 40 mg Cyclacenin. (s. auch Tabelle 1). Das in Abbildung 2 im Liegen und in Abbildung 3 im Stehen dargestellte systolische Blutdruckverhalten unter der kombinierten Therapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin zeigt deutlich die günstige antihypertensive Wirkung dieser beiden in ihrem Wirkungsmechanismus verschieden angreifenden Substanzen.

Bei 18 Patienten wurde im Verlauf der Behandlung täglich die renale Wasser- und Elektrolytausscheidung bestimmt. In 11 Fällen nahm die Natriumausscheidung gegenüber der Vorperiode geringgradig ab. In 2 Fällen (Nr. 2 und Nr. 7 in Tab. 2) beträgt die verminderte Natriumausscheidung mehr als 20 mval bei gleichzeitig verminderter Harnmenge. Die verabreichte Dosis lag hier bei 1000 mg bzw. 750 mg Alpha-Methyldopa und 80 bzw. 60 mg Cyclacenin. In 11 Fällen zeigte sich gegenüber dem Ausgangswert eine vermehrte Kaliumausscheidung, die bei 6 Patienten mit einer vermehrten Harnausscheidung einherging. Die Chlorausscheidung verlief proportional der Natriumausscheidung.

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die renale Wasser-

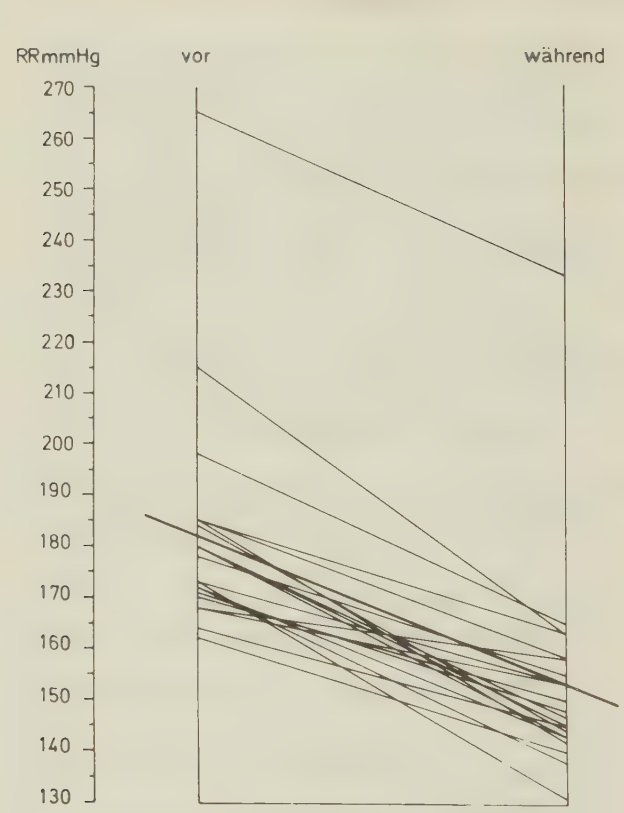

Abbildung 2 Systolisches Blutdruckverhalten im Liegen vor und während antihypertensiver Therapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin (n = 21).

und Elektrolytausscheidung der kombiniert behandelten Patientengruppe. Sie zeigt, daß insgesamt gegenüber den Ausgangswerten nur geringfügige Abweichungen bestehen.

Tabelle 4 zeigt das Verhalten der Serumelektrolyte, die

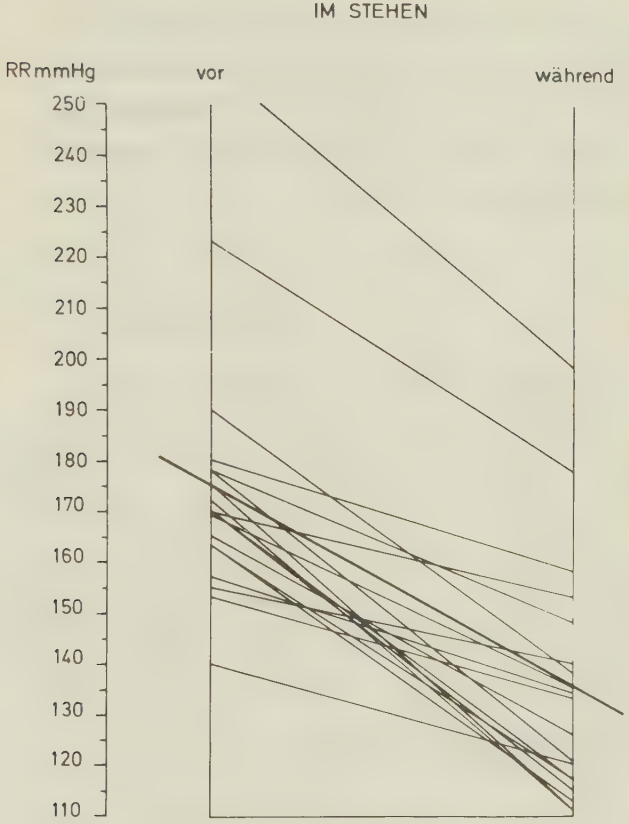

Abbildung 3 Systolisches Blutdruckverhalten im Stehen vor und während antihypertensiver Therapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin (n = 21).

bei 20 Patienten in wöchentlichen Abständen kontrolliert wurden. Hier sind keine gröberen Abweichungen gegenüber den Ausgangswerten festzustellen.

Lediglich bei dem 21-jährigen Patienten S. W., der an rena-

ler Hypertonie erkrankt war (Nr. 2) und der bei 1000 mg Alpha-Methyldopa und 80 mg Cyclacenin schon eine deutlich verminderte Natriumausscheidung und eine verminderte Diurese zeigte, stieg die Natriumkonzentration im Serum von 130,5 mval/l auf 145,3 mval/l an.

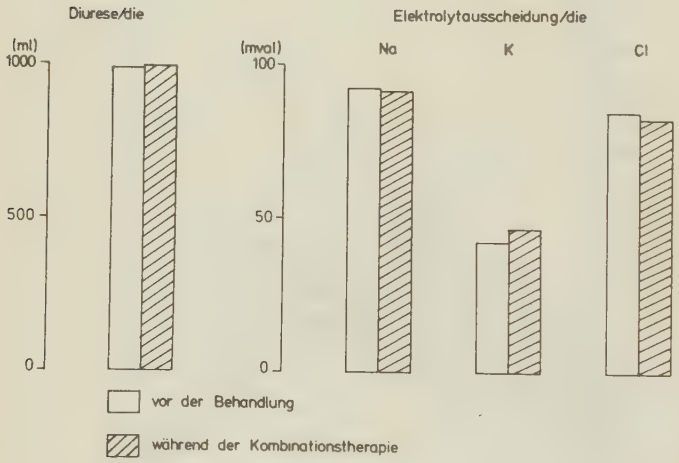

Abbildung 4 Renale Wasser- und Elektrolytausscheidung bei antihypertensiver Kombinationstherapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin (n = 18).

Das aktive Blutvolumen, das bei 16 Patienten vor und gegen Ende der Behandlungszeit bestimmt wurde, zeigt in 15 Fällen eine Zunahme von durchschnittlich 638 ml. Bei 6 Patienten, von denen 3 an essentieller und 3 an renaler Hypertonie erkrankt waren, lag die Zunahme zwischen 800 ml und 1900 ml, wobei die Tagesdosis in 3 Fällen - es handelte sich hier

um 2 renale und 1 essentiellen Hypertoniker - über der für die Gruppe gefundenen mittleren Dosierung von 500 mg Alpha-Methyldopa und 40 mg Cyclacenin und in den anderen 3 Fällen - 2 essentielle und 1 renaler Hypertoniker - darunter lag. (Nr. 2, 3, 7, 11, 16, 18 der Tabelle 4).
In allen anderen Fällen lag die Zunahme der aktiv zirkulierenden Blutmenge zwischen 100 ml und 500 ml bei einer Dosis, die dem Mittelwert entsprach.
Bei einem Patienten war eine Abnahme des Blutvolumens von 9100 ml auf 8100 ml zu beobachten, was hier sicher auf die gleichzeitige Digitalisierung und die dadurch verbesserte Herzleistung zurückzuführen ist.
Außer der aktiven Blutmenge wurde bei diesen 16 Patienten der periphere Venendruck und die Kreislaufzeit ermittelt. Dabei zeigte sich, daß der Venendruck gegenüber dem Ausgangswert der Vorperiode in 13 Fällen leicht anstieg und bei 11 Patienten die Kreislaufzeit gering verlängert war.
Das Herzminutenvolumen nahm im Mittel um 0,04 l/min zu. Bei 2 Patienten (Nr. 2, renale Hypertonie und Nr. 7, essentielle Hypertonie), die auch schon eine verminderte Natriumausscheidung und eine Wasserretention, sowie eine Zunahme der aktiven Blutmenge von 800 ml (Nr. 2) und 1700 ml (Nr. 7) zeigten, war eine Abnahme des Herzminutenvolumens von mehr als 0,75 l/min zu beobachten. Hier scheint ein eindeutiger Zusammenhang mit der verabreichten Dosis zu bestehen.
Der periphere Gesamtwiderstand nahm in 15 Fällen ab, nur bei Fall Nr. 2 betrug die Zunahme - trotz zufriedenstel-

lender Blutdrucksenkung - 0182, 1 dyn x sec x cm^{-5}.
In Abbildung 5 ist das Verhalten des Blutdrucks und der Hämodynamik unter der Kombinationstherapie von Alpha-Methyldopa und Cyclacenin dargestellt.

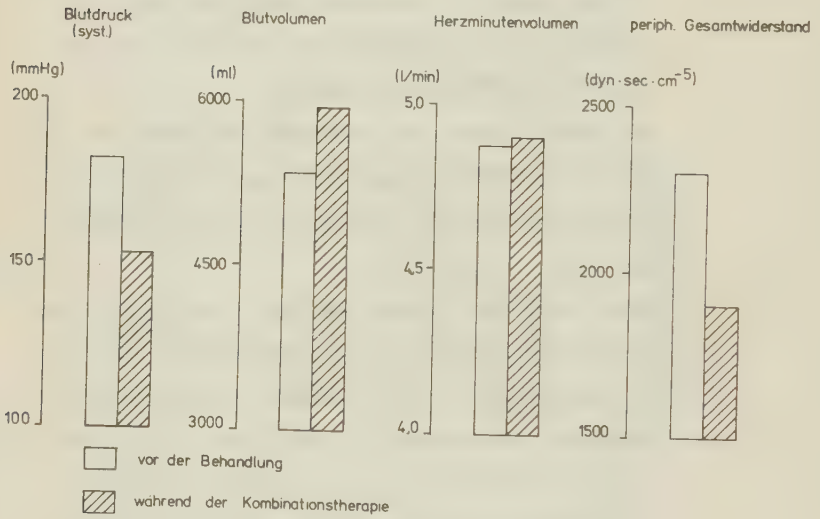

Abbildung 5 Blutdruck und Hämodynamik vor und während antihypertensiver Kombinationstherapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin (n = 16).

Hieraus ist zu ersehen, daß bei einer mittleren Dosierung von 500 mg Alpha-Methyldopa und 40 mg Cyclacenin insgesamt eine zufriedenstellende Senkung des Blutdruckes resultiert, das Blutvolumen, wie schon beschrieben, leicht ansteigt, ebenso das Herzminutenvolumen eine geringe Zunahme zeigt bei deutlichem Abfall des peripheren Gesamtwiderstandes.

Außer den schon erwähnten Nebenwirkungen, die sich bei höherer Dosierung in den beiden beschriebenen Einzelfällen als verminderte renale Wasser- und Natriumausscheidung, sowie in einer Zunahme der aktiven Blutmenge nachweisen ließen, traten als subjektive Symptome bei 3 Patienten orthostatische Beschwerden auf, die nach Dosisminderung bei gleichbleibendem günstigen antihypertensiven Effekt wieder schwanden.

Bei einer Steigerung der Dosis über 500 mg Alpha-Methyldopa und 40 mg Cyclacenin pro die wurde innerhalb der nächsten 3 - 4 Tage über Schwindel und leichte Obelkeit geklagt. Im Verlauf der folgenden Woche gingen jedoch auch diese Nebenerscheinungen zurück, so daß die relativ hohe Dosis von 750 bzw. 1000 mg Alpha-Methyldopa und 60 bzw. 80 mg Cyclacenin (entsprechend 6 bzw. 8 Tabletten Tadip^{R}/die) beibehalten werden konnte.

Bei der für diese Patientengruppe gefundenen mittleren Tagesdosis von 500 mg Alpha-Methyldopa und 40 mg Cyclacenin (entsprechend 4 Tabletten Tadip^{R}/die) waren die Nebenwirkungen im Vergleich zu dem recht günstigen antihypertensiven Effekt gering, so daß diese Kombination in der erwähnten mittleren Dosis ein wirksames Präparat zur Behandlung leichter und mittelschwerer Hypertonien darstellt.

Wieviel wirksamer die Kombination dieser beiden Substanzen im Vergleich zur Monotherapie mit den Einzelkomponenten ist, sollen die folgenden Untersuchungsergebnisse veranschaulichen.

In Tabelle 5 ist das Blutdruckverhalten von 26 Patienten aufgezeigt, die allein mit Alpha-Methyldopa (Presinol^{R}) behandelt worden sind. Ein Vergleich der beiden Patientengruppen zeigt, daß die unter der Monotherapie verabreichte Dosis an Alpha-Methyldopa wesentlich höher lag und mehr als das Doppelte betrug als in der Kombination mit Cyclacenin.

Der unbehandelte Blutdruckausgangswert lag hier etwas höher als bei der kombiniert behandelten Gruppe, er betrug im Liegen 196/109 mm Hg, im Stehen 191/113 mm Hg. Unter der alleinigen Therapie mit Alpha-Methyldopa wurde bei einer mittleren Tagesdosis von 1,135 g/die eine nur mäßige antihypertensive Wirkung erzielt. Am Ende der Behandlung war eine Blutdrucksenkung zu registrieren, die im Liegen 171/99 mm Hg und im Stehen 158/98 mm Hg betrug.

Besonders deutlich zeigt sich die höhere Dosis von Alpha-Methyldopa bei den Patienten Nr. 24, 25 und 26, die vorher mit der Kombination von Alpha-Methyldopa und Cyclacenin (Tadip^{R}) eingestellt worden waren und mit den in Tabelle 1 unter Nr. 2, 6 und 8 aufgeführten Patienten identisch sind. Während der Anteil an Alpha-Methyldopa in der Kombination 1000 mg, bzw. 375 und 750 mg betrug, mußten bei der Monotherapie 2000 mg, bzw. 500 und 1000 mg Alpha-Methyldopa verabreicht werden, um eine annähernd gleiche antihypertensive Wirkung zu erzielen. Hier machte sich dann auch eine stärkere Wasser- und Natriumretention bemerkbar, die in den Abbildungen

11 und 12 zum Ausdruck kommt.

Die Abbildung 6 gibt einen Überblick über das Verhalten des Blutdrucks und der aktiven Blutmenge, sowie der Diurese und renalen Elektrolytausscheidung bei dem 21-jährigen an renaler Hypertonie erkrankten Patienten S. W. vor und während der kombinierten Behandlung mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin und der anschließend - nach einer Auslaßperiode von 10 Tagen, in welcher der Blutdruck wieder auf den unbehandelten Ausgangswert angestiegen war - erfolgten Monotherapie mit Alpha-Methyldopa.
Unter der Monotherapie ist gegenüber der Kombinationsbehandlung ein deutlicher Blutdruckanstieg zu bemerken, der sich im Vergleich zur Blutdruckhöhe des unbehandelten Ausgangswertes in einer geringeren Senkung als unter der Kombinationstherapie zeigt. Um überhaupt eine einigermaßen zufriedenstellende Senkung zu erzielen, die sich nur sehr langsam einstellte, mußte Alpha-Methyldopa in einer täglichen Dosis von 2000 mg verabreicht werden, die somit doppelt so hoch lag als der Anteil dieser Substanz in der Kombination betrug. Unter dieser hohen Dosis nahm die aktive Blutmenge weiterhin zu, die Diurese und die renale Elektrolytausscheidung zeigten eine deutliche Abnahme. Hieraus geht eindeutig hervor, wieviel günstiger sich eine kombinierte Hochdrucktherapie auswirkt und wieviel besser der antihypertensive Effekt ist, bei wesentlich geringeren Nebenwirkungen, als man es von einer Monotherapie erwarten kann.

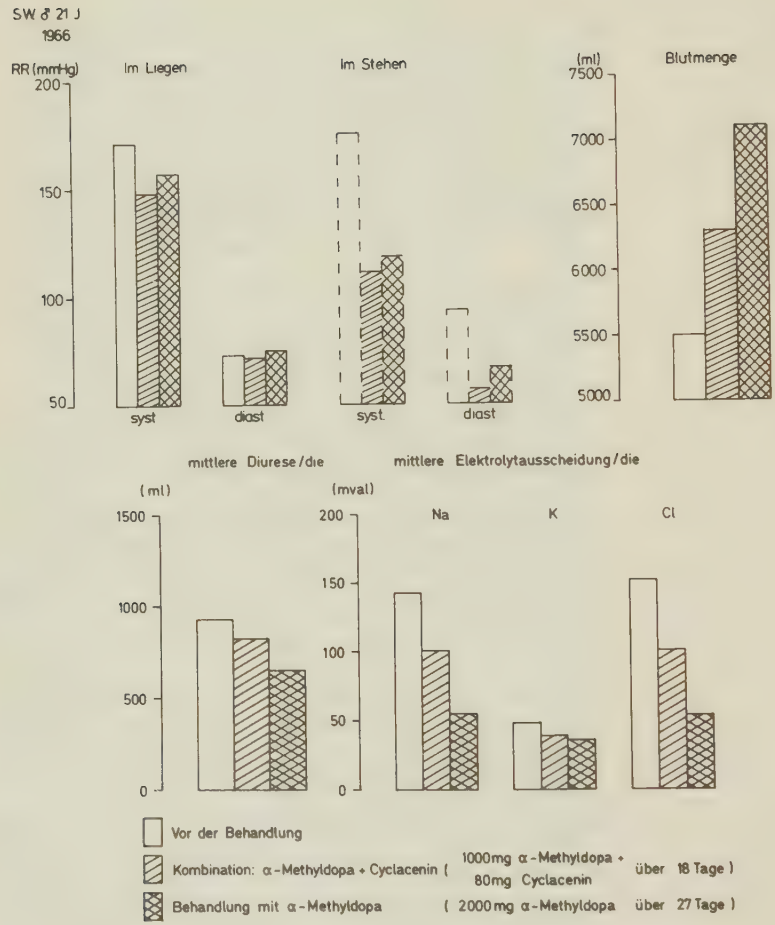

Abbildung 6 Blutdruck, Blutmenge, renale Wasser- und Elektrolytausscheidung bei antihypertensiver Kombinations- und Monotherapie. (S. W., 21 Jahre, renale Hypertonie).

Noch weniger befriedigend sind die Ergebnisse bei alleiniger Behandlung mit Cyclacenin (Leron^{R}). Von den hiermit behandelten 8 Patienten (Tabelle 6 - 8) zeigten 6 eine geringe Beeinflussung des Blutdruckes im Liegen, während besonders der systolische Blutdruckabfall im Stehen erheblich ist, was in der Abbildung 7 dargestellt ist.

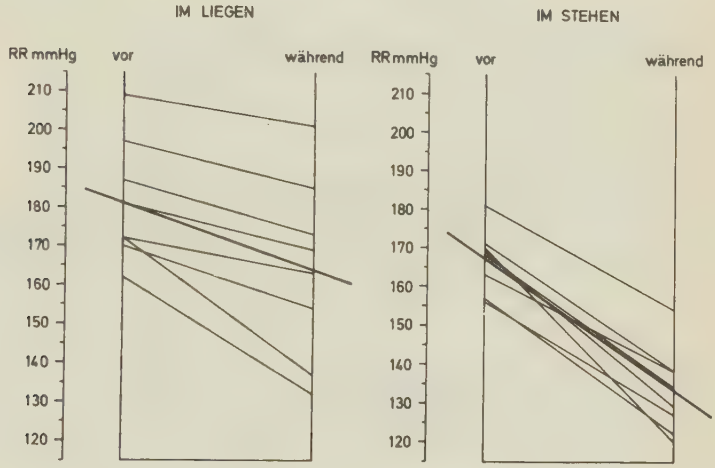

Abbildung 7 Systolisches Blutdruckverhalten vor und während antihypertensiver Therapie mit Cyclacenin (n = 8).

Auch die diastolischen Blutdruckwerte werden im Liegen kaum beeinflußt und zeigen nur im Stehen einen Abfall. Die Serumelektrolyte sind im Vergleich zu den Werten der Vorperiode kaum verändert, die Diurese und die renale Elektrolytausscheidung zeigen einen leichten Rückgang.

Weitere Untersuchungen konnten wegen der schon frühzeitig aufgetretenen Nebenwirkungen, die zum Absetzen des Medikamentes zwangen, nicht durchgeführt werden. 6 Patienten mit essentieller Hypertonie klagten bei einer mittleren Dosis von 82,5 mg/die über starken Schwindel beim Aufstehen, über Obelkeit und Durchfälle.

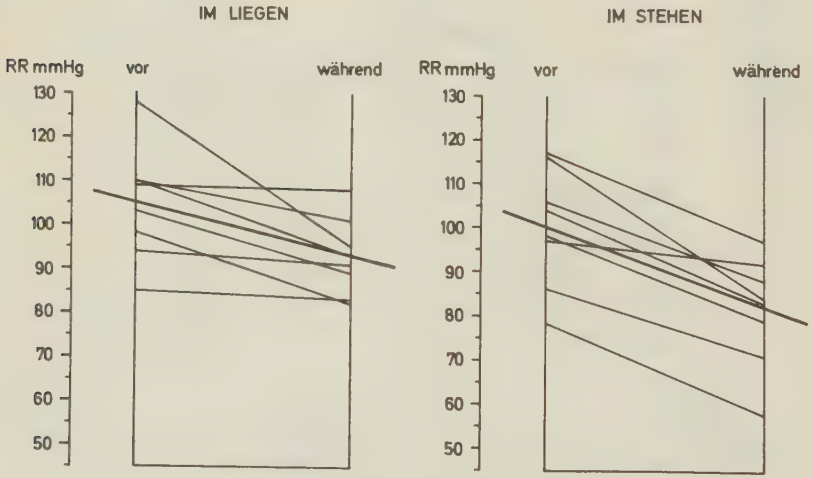

Abbildung 8 Diastolisches Blutdruckverhalten vor und während antihypertensiver Therapie mit Cyclacenin (n = 8).

Hier ist bemerkenswert, daß der Patient M. E., 72 Jahre, essentielle Hypertonie (Nr. 8 in Tabelle 6), keinerlei Beschwerden zeigte und sich trotz der hohen Dosis von 180 mg Cyclacenin/die wohlfühlte.

Dagegen ist in Abbildung 9 die unter der Cyclaceninbehand-

lung aufgetretene Orthostase dargestellt, die auch noch nach Absetzen des Medikamentes mehrere Tage verfolgt werden konnte (Pat. Nr. 7 und Nr. 2 der Tabelle 6).

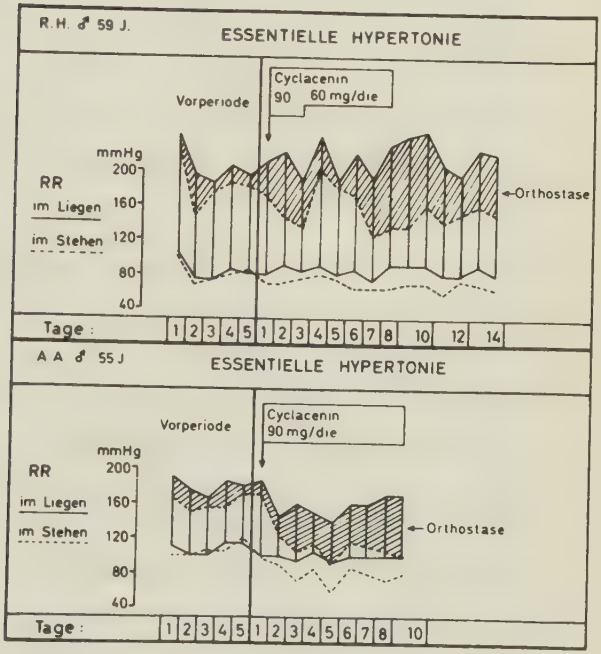

Abbildung 9 Orthostatische Dysregulation durch Cyclacenin (antiadrenergischer und ganglioplegischer Neuronenhemmer).

Hier drückt sich der antihypertensive Effekt im wesentlichen in der unerwünschten Orthostase aus. Bei dem 59-jährigen Patienten R. H. wird unter 90 bzw. 60 mg Cyclacenin pro Tag überhaupt nur der Blutdruck im Stehen beeinflußt.

Die orthostatische Dysregulation hielt auch nach Absetzen des Präparates noch mehrere Tage an und der Patient klagte entsprechend über Schwindel. Im anderen Fall (Patient A. A., 55 Jahre) konnte durch Cyclacenin zwar der Blutdruck gesenkt werden, doch es bildete sich eine so starke Orthostase aus, daß der systolische Blutdruck im Stehen den diastolischen im Liegen erreichte.
Die Therapie mußte, wie in den meisten anderen Fällen, wo mit dieser Substanz allein ein Therapieversuch durchgeführt wurde, abgebrochen werden.

Während also bei alleiniger Therapie mit Alpha-Methyldopa (Presinol^{R}), in einer mittleren Dosierung von 1,135 g/die, ein systolischer Blutdruckabfall von 13 % und ein diastolischer von 9 bzw. 12 % erreicht wurde, betrug bei der alleinigen Therapie von Cyclacenin (Leron^{R}), in einer mittleren Dosis von 82,5 mg/die, die systolische Blutdrucksenkung 9 bzw. 20 % und die diastolische 12 bzw. 17 %. Bei der kombinierten Anwendung beider Substanzen (Tadip^{R}), die drei verschiedene antihypertensive Prinzipien beinhalten, nämlich zentrale, ganglionäre und postganglionäre, kann nun bei einer Dosisminderung um über die Hälfte der Einzelkomponenten - das sind im Mittel 500 mg Alpha-Methyldopa zusammen mit 40 mg Cyclacenin/die - ein deutlich stärkerer und mit geringeren Nebenwirkungen behafteter antihypertensiver Effekt erzielt werden. Die damit erreichte Blutdrucksenkung war im Mittel um 50 % stärker als bei der Monotherapie mit Alpha-Methyldopa oder Cyclacenin.

Sie betrug dabei systolisch 16 bzw. 23 % und diastolisch 15 bzw. 21 % des unbehandelten Ausgangswertes, worin zweifellos noch ein gewisser orthostatischer Effekt zum Ausdruck kommt. (Abbildungen 3 und 10).

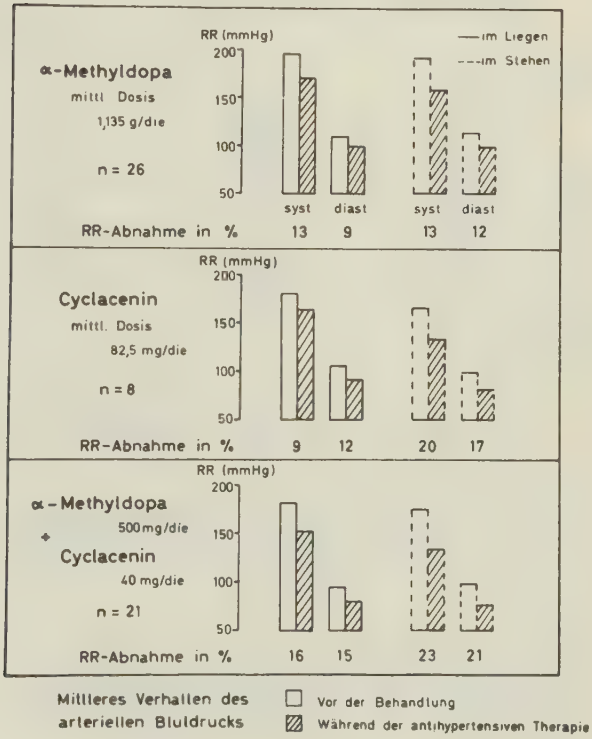

Abbildung 10 Mittleres Blutdruckverhalten unter antihypertensiver Therapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin.

Daß Alpha-Methyldopa zu einer Wasserretention führt, wurde schon erwähnt. In Abbildung 11 ist nochmals zum Vergleich

dargestellt, welche Ausmaße diese Diuresehemmung besonders während der Behandlung mit Alpha-Methyldopa in der vorher angegebenen Dosierung hat. In einer 10-Tages-Periode fand

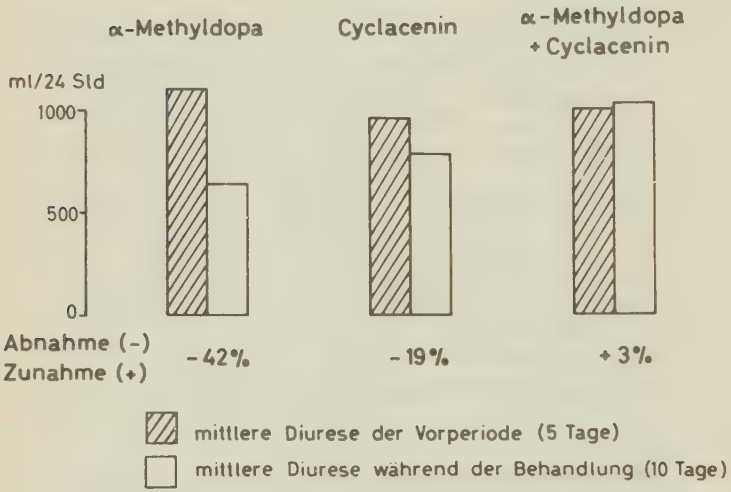

Abbildung 11 Mittlere Diurese vor und während antihypertensiver Therapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin (n = 29).

sich unter Alpha-Methyldopa eine mittlere Diurese, die um 42 % niedriger lag als die mittlere Diurese während einer 5-Tages-Vorperiode. Auch unter Cyclacenin nimmt die Diurese, wenngleich wesentlich geringer, ab, wenn man bei einer Monotherapie eine entsprechend hohe Dosis von im Mittel 82,5 mg/die anwendet.

Die kombinierte Therapie zeigt auch hier einen günstigen Effekt, der sicher im wesentlichen Folge der verminderten Einzeldosis ist. Hier war - abgesehen von den beiden

beschriebenen Einzelfällen - keine Diuresehemmung mehr nachweisbar bei besserem antihypertensiven Effekt.

Abbildung 12 zeigt, wie zusammen mit der Diurese auch die

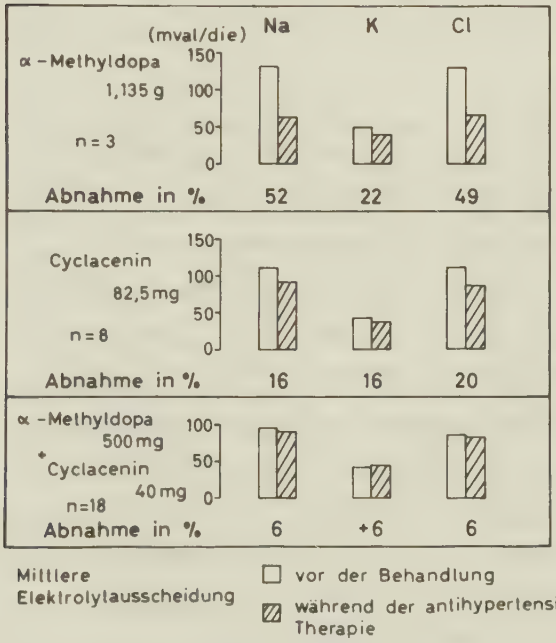

Abbildung 12 Renale Elektrolytausscheidung vor und während einer antihypertensiven Therapie bei salzarmer Diät (3 g NaCl/die).

renale Elektrolytausscheidung in identischer Weise während der Kombinationstherapie wesentlich günstiger verläuft. Die Natrium-, Kalium- und Chlorausscheidung wird unter Alpha-Methyldopa erheblich, unter Cyclacenin geringer reduziert. Beide Substanzen zusammen verursachen in der entsprechend

geringeren Dosierung bei besserer Blutdrucksenkung und ungestörter Diurese auch keine größeren Elektrolytstörungen mehr.

DISKUSSION.

Die in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Hochdruckforschung gewonnenen Erkenntnisse konnten zwar die Ätiologie und Pathogenese der primären Hypertonie nicht klären und auch die pathogenetischen Mechanismen, die zur Entstehung einer renalen Hypertonie führen, blieben trotz der unbezweifelbaren ätiologischen Rolle der Niere in wesentlichen Punkten noch ungeklärt (K. D. BOCK, 1968 (3), jedoch wurde es durch die erweiterten und verfeinerten diagnostischen Untersuchungsmethoden möglich, eine Vielzahl von Faktoren zu erfassen, die an der Blutdruckregulation mitwirken und die nach PAGE, 1968 (28), mosaikartig verknüpft und gegenseitig abhängig sind.
Nach K. D. BOCK, 1968 (3), HOCHREIN 1968 (12), WÜLFER und HOCHREIN, 1965 (35), und anderen Autoren sind die mit einem Anteil von 80 - 85 % weit im Vordergrund stehende essentielle Hypertonie und auch die meisten sekundären Hochdruckformen fast stets die Folge einer Erhöhung des gesamten peripheren arteriellen Strömungswiderstandes, als dessen Ursache FRIEDMANN und Mitarbeiter 1963 (9) eine relative Zunahme des mobilen intrazellulären Natriumbestandes

annehmen, während HOCHREIN, 1968 (12), den erhöhten peripheren Gefäßwiderstand nicht nur als Ursache, sondern auch als Folge der arteriellen Hypertension ansieht, bedingt durch einen erhöhten Natriumgehalt der Gefäßwand, der durch die vermehrte Druckbelastung, einer infolgedessen verstärkten Kontraktion der glatten Muskelfasern und deren damit verbundenen Kaliumabgabe und Natriumaufnahme zustande kommt. Ebenso äußert sich auch K. D. BOCK, 1968 (3), auf Grund der Untersuchungsergebnisse von HOLLANDER und Mitarbeiter, 1959 (16), daß es Anhaltspunkte dafür gibt, wonach die Elektrolytverschiebungen in der Gefäßwand Folge und nicht Ursache des Hochdruckes sein können. HOLTZ, 1965 (17), glaubt, daß die vermehrte Einlagerung von Natrium in die Gefäßwände zu einer erhöhten Empfindlichkeit der Gefäße gegenüber der vasokonstriktorischen Wirkung des Noradrenalins führt, während MEYTHALER, 1965 (27), hereditär-konstitutionelle Faktoren für die Gefäßempfindlichkeit gegenüber Noradrenalin verantwortlich macht.
Durch die Erkenntnis, daß dem sympathischen, noradrenergischen Anteil des vegetativen Nervensystems und dem erhöhten Natriumgehalt der Gefäßwände eine pathogenetische Bedeutung bei der Auslösung und Perpetuierung der arteriellen Hypertension zukommen, ergab sich einerseits die Möglichkeit den Blutdruck durch pharmakologische Einwirkung auf verschiedene Faktoren therapeutisch zu senken, andererseits ist dadurch nach FLOCKIGER, 1969 (8), der Versuch, den Hochdruck mit kombinierten Maßnahmen zu beeinflussen, begründet. Auch KAUFMANN, 1968 (19), WOLFF, 1968 (36) et al., vertreten den

Standpunkt bei der Langzeitbehandlung der Hypertonie, entgegen der sonst berechtigten Ablehnung einer Polypragmasie, mehrere hypotensiv wirkende Substanzen mit verschiedenen Angriffspunkten zu kombinieren, um einen maximalen therapeutischen Effekt bei minimalen Nebenwirkungen zu erzielen. Da sich die oft erheblichen Nebenwirkungen fast immer als dosisabhängig erwiesen, setzte sich diese Maßnahme immer mehr durch und stellt heute ein wichtiges Prinzip in der antihypertensiven Therapie dar.

Das kommt deutlich bei den hier vorliegenden Ergebnissen einer kombinierten Hochdruckbehandlung mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin im Vergleich mit den Befunden einer mit diesen beiden Substanzen jeweils durchgeführten Monotherapie zum Ausdruck. Abgesehen von der sehr viel wirksameren Blutdrucksenkung und den äußerst geringen Nebenwirkungen, die sicher auf einer Dosisminderung der beiden Anteile in der Kombination beruhen, ist ein deutlicher Abfall des peripheren Gesamtwiderstandes und eine ausgeglichene Bilanz des Wasser- und Elektrolythaushaltes vorhanden, die, wie in Abbildung 11 dargestellt, bei alleiniger Therapie mit Alpha-Methyldopa oder Cyclacenin vermißt wird. Zusätzlich ist eine geringe Zunahme des Herzminutenvolumens von im Mittel 0,04 l/min und des aktiven Blutvolumens von durchschnittlich 638 ml auffallend, die ohne Gewichtszunahme erfolgt, was sich zunächst nicht recht erklären ließ und auf die von HOCHREIN, WÜLFER und

ZAQQA, 1965 (15), beschriebene Wasser- und Natriumretention unter Alpha-Methyldopa zurückgeführt wurde, die auch bei einer um mehr als die Hälfte reduzierten Dosis dieser Substanz in der vorliegenden Kombination als Nebenwirkung geringeren Ausmaßes angenommen wurde.

Andererseits haben jedoch hämodynamische Untersuchungen von HOCHREIN, SCHNEIDER und SCHULTE-TIGGES, 1963 (13), ergeben, daß bei der essentiellen Hypertonie im Stadium der Kompensation das Herzminutenvolumen und auch die Blutmenge kleiner als bei Normotonikern, der periphere Gesamtwiderstand dagegen wesentlich höher ist. So läßt sich nun die hier bei einer mittleren Tagesdosis von 500 mg Alpha-Methyldopa und 40 mg Cyclacenin erfolgte Steigerung des Herzminutenvolumens und die Zunahme der aktiven Blutmenge bei guter Blutdrucksenkung durch die unter dieser Therapie eingetretene Abnahme des peripheren arteriellen Gefäßwiderstandes und der dadurch erweiterten Gefäßlichtung bzw. des größeren Gefäßlumens erklären.

Bei einer höheren Dosis tritt jedoch der von HOCHREIN, 1968 (12), beschriebene Vorgang einer echten Volumenzunahme ein, der durch eine verminderte renale Wasser- und Natriumausscheidung und entsprechende Gewichtszunahme gekennzeichnet ist. In diesem Zusammenhang sollen die beiden Fälle Nr. 2 und 7 der Tabelle 4 erwähnt werden, die eine tägliche Dosis von 1000 bzw. 750 mg Alpha-Methyldopa und 80 bzw. 60 mg Cyclacenin erhielten, um eine zufriedenstellende Blutdrucksenkung zu erreichen. In beiden Fällen war außer einer Zu-

nahme des Blutvolumens von 800 bzw. 1700 ml eine deutliche Abnahme des Herzminutenvolumens von mehr als 0,75 l/min auffallend.

Bei dem 60-jährigen Patienten K. O. (essentielle Hypertonie, Nr. 7 in Tabelle 4) scheint der von HOCHREIN, 1968 (12) beschriebene Dekompensationsvorgang einzutreten, der sich in einem kardiodepressorischen Effekt von Alpha-Methyldopa durch die Noradrenalinverdrängung im Myokard zeigt und dadurch eine Herzinsuffizienz produziert, die sich bei diesem Patienten neben der Volumenzunahme von 1700 ml durch eine Einflußstauung mit Anstieg des peripheren Venendrucks von 100 mm Wassersäule auf 135 mm Wassersäule, eine um 2 Sekunden verlängerte Kreislaufzeit und der schon erwähnten Abnahme des Herzminutenvolumens objektivieren läßt. Der periphere Gesamtwiderstand wird dagegen kaum beeinflußt.

Bei dem 21-jährigen an renaler Hypertonie erkrankten Patienten S. W. ist unter der Kombinationstherapie mit einem Anteil von 1000 mg Alpha-Methyldopa/die eine Zunahme des aktiven Blutvolumens von 800 ml eingetreten, die bei gleichzeitig verminderter renaler Wasser- und Natriumausscheidung und einem Anstieg der Serumnatriumkonzentration von 130,5 mval/l auf 145,3 mval/l ebenso wie im vorher geschilderten Fall als echte und dosisabhängige Volumenzunahme anzusehen ist, die sich bei alleiniger Therapie mit Alpha-Methyldopa und einer Erhöhung der Dosis auf 2,0 g/die noch verstärkt und, wie in Abbildung 6 dargestellt, einen weiteren Anstieg des Blutvolumens von nochmals 900 ml erkennen läßt. Die während der

kombinierten Therapie durchgeführten hämodynamischen Untersuchungen lassen in diesem Fall keine Herzinsuffizienz erkennen. Der periphere Venendruck sank von 95 mm Wassersäule auf 80 mm Wassersäule, die Kreislaufzeit zeigte sich um 0,4 Sekunden verkürzt, doch der periphere Gesamtwiderstand war mit 182,1 dyn x sec x cm^{-5} deutlich angestiegen und hat sicher infolgedessen die Abnahme des Herzminutenvolumens von 0,75 l/min verursacht. Der Anstieg des peripheren arteriellen Gefäßwiderstandes, der nur in diesem einen Fall beachtet wurde, könnte bei unverminderter Herzleistung als Folge einer Natriumeinlagerung in die Gefäßwände erklärt werden, wie sie HOCHREIN, 1968 (12), durch Versuche an der Kaninchen-Aorta und K. D. BOCK, 1968 (3), nach Untersuchungsergebnissen von HOLLANDER und Mitarbeitern, 1959 (16), für möglich halten und die hier durch den Anstieg der Natriumkonzentration im Serum und die damit gleichzeitig erfolgte Volumenzunahme bedingt sein könnte.

In allen Fällen, wo unter Alpha-Methyldopa allein oder in Kombination bei einer kritischen Dosis, die nach den vorliegenden Ergebnissen 750 mg/die beträgt, eine echte Volumenzunahme, erkennbar an einer Diuresehemmung und Natriumretention, eintritt, empfiehlt sich die zusätzliche Anwendung eines Saluretikums, um dem entgegen zu wirken. Damit kann dann gleichzeitig die Dosis des vorher angewandten Antihypertensivums reduziert werden, da die Saluretika in Kombination mit anderen Hypotensiva eine additive oder gar potenzierende Wirkung besitzen (COTTIER und ROBERT, 1968 (5)). Aller-

dings muß hierbei auf die mitunter auftretenden Hypokaliämien vor allem bei gleichzeitiger Digitalisbehandlung geachtet werden.

HOCHREIN, 1968 (12), berichtet über 9 Patienten mit essentieller Hypertonie, die zunächst mit der Kombination Alpha-Methyldopa/Cyclacenin und im Anschluß daran ergänzend mit dem Saluretikum Mefrusid behandelt wurden, wobei unter der Dreierkombination eine Verminderung der Dosis von Alpha-Methyldopa und Cyclacenin möglich war und eine verstärkte Diurese und renale Elektrolytausscheidung eintrat, die mit einer Abnahme des Blutvolumens, allerdings auch des Herzminutenvolumens, wenn auch geringen Ausmaßes, verbunden war, bei signifikant stärkerer Blutdrucksenkung gegenüber der Zweierkombination und weiterer Senkung des peripheren arteriellen Gefäßwiderstandes. Jedoch lag dabei die mittlere Dosis der Zweierkombination mit 343 mg Alpha-Methyldopa und 23,5 mg Cyclacenin pro die unter dem hier gefundenen Mittelwert von 500 mg Alpha-Methyldopa und 40 mg Cyclacenin/die, wobei unter dieser Dosierung, wie beschrieben, eine geringe Zunahme des Herzminutenvolumens mit mäßiger Blutvolumenzunahme bei ausgeglichener Wasser- und Elektrolytbilanz zu erkennen war. So scheint die zusätzliche Anwendung eines Saluretikums erst bei unzureichender Blutdrucksenkung und Steigerung der Dosis über 500 mg Alpha-Methyldopa und 40 mg Cyclacenin pro Tag angebracht zu sein. Besonders günstig wirkt sich die zusätzliche Anwendung eines Saluretikums in Verbindung mit Ganglienblockern oder deren Abkömmlingen aus, deren unangenehme Nebenwirkungen durch die Reduzierung der Dosis vermindert oder

weitgehend ausgeschaltet werden können.

Das erscheint im Hinblick auf Cyclacenin besonders wichtig, da die hier in 2 Fällen unter dieser Therapie aufgetretene Orthostase so erheblich war, daß die Medikation abgebrochen werden mußte.

Die orthostatische Dysregulation war, wie aus der Abbildung 9 zu ersehen ist, bei den beiden an essentieller Hypertonie erkrankten Patienten bereits am 3. Behandlungstag unter 90 mg Cyclacenin/die deutlich ausgeprägt und wurde unter Beibehaltung dieser Dosis bei dem 55-jährigen Patienten A. A. bis zum 9. Tag nach Beginn der Medikation, an dem der systolische Blutdruck im Stehen auf den diastolischen im Liegen abgesunken war, verfolgt, was dann zum Absetzen dieses Präparates veranlaßte. Bei dem 59-jährigen Patienten R. H. wurde die Dosis am 3. Tag der Behandlung wegen der mit der Orthostase einhergehenden erheblichen Beschwerden subjektiver Art in Form von starkem Schwindel und Übelkeit auf 60 mg/die reduziert, worauf vom 4. bis zum 6. Tag der Medikation keine orthostatische Dysregulation zu bemerken war, die sich dann aber am 7. Tag erneut mit einem systolischen Blutdruckabfall von 190 mm Hg im Liegen auf 125 mm Hg im Stehen einstellte und nun bis zum 14 Tag, an dem auch hier das Präparat abgesetzt wurde, beobachtet werden konnte. Auffallend war dabei, daß auch nach Absetzen von Cyclacenin die orthostatische Dysregulation noch mehrere Tage nachwirkte.

DISSMANN und GOTZEN, 1967 (7), beobachteten einen Patienten, bei dem noch fünf Monate nach Beendigung einer kombinierten Behandlung mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin eine posturale

Hypotension bestand. K. D. BOCK und HEIMSOTH, 1969 (4), beschrieben 6 Patienten, die während der Behandlung mit Cyclacenin allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva eine orthostatische Hypotonie, zum Teil schwerster Form, entwickelten, die nach Absetzen von Cyclacenin minimal drei Wochen und maximal elf Monate anhielt, wobei die Tagesdosis zwischen 30 und 150 mg lag und die Dauer der Behandlung bis zur Manifestierung der Störung sieben Wochen bis 1 1/2 Jahre betrug. Sie nehmen als Ursache für die unter Cyclacenin auftretende und nach Absetzen persistierende orthostatische Hypotonie eine sympathikustoxische Wirkung dieser Substanz an, die bei besonderer Disposition ausgelöst wird. Sie stützen diese Vermutung durch die eigenen Beobachtungen, die eine Manifestierung der Störung erst in einem Zeitraum von 7 Wochen bis zu 1 1/2 Jahren nach Beginn der Medikation erkennen liessen und durch die Mitteilung der Arbeitsgruppe von DOYLE, 1968 (18), in Australien, die bei 3 von insgesamt 37 Patienten, die allein mit Cyclacenin behandelt worden waren, eine persistierende orthostatische Hypotonie fand, die nach Absetzen des Medikamentes mindestens 6 Wochen anhielt. JERUMS, EBRINGER und DOYLE, 1968 (18), verabreichten dabei während einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 14 Wochen zwischen 180 und 360 mg Cyclacenin/die.

Da BOCK und HEIMSOTH, 1969 (4), bei anderen Antihypertensiva nach deren Absetzen solche persistierende orthostatische Hypotonien nicht bekannt sind, halten sie die Annahme für möglich, daß Cyclacenin unter bestimmten Be-

dingungen zu tiefgreifenden und anhaltenden Veränderungen der Funktion der symphatischen Nervenstruktur führt und schließen auch die Entwicklung morphologischer Veränderungen nicht aus. Sie halten es für wenig wahrscheinlich, daß lediglich die lange Verweildauer von Cyclacenin das Phänomen der persistierenden orthostatischen Hypotonie verursacht, da diese Nebenwirkungen bei anderen Antihypertensiva und dem ähnlichen, ebenfalls langwirkenden Guanethidin bisher nicht beschrieben worden seien; auch handelt es sich ihrer Meinung nach nicht um die Folge einer Kumulation, da es sich oft um eine monatelange Rückbildungsdauer handelt und sich nur bei einem Teil der mit Cyclacenin behandelten Patienten eine persistierende orthostatische Hypotonie entwickelt. Sie halten es für näherliegend, daß hier eine " Sympathikustoxizität " vorliegt, die sich nur bei einer individuellen Disposition entwickelt und sich bei anderen Patienten trotz ebenso langer Behandlung mit ähnlichen Dosen nicht manifestiert.

ZUSAMMENFASSUNG.

Von 50 Patienten, die an primärer und sekundärer Hypertonie erkrankt waren, wurden 23 mit Alpha-Methyldopa, 6 mit Cyclacenin und 21 mit einer Kombination dieser beiden antihypertensiven Substanzen behandelt. Aus der kombiniert behandelten Gruppe wurden im Anschluß nach einer erfolgreichen Blutdrucksenkung 3 Patienten mit Alpha-Methyldopa und 2 mit Cyclacenin weiterbehandelt, nachdem während einer etwa 10-tägigen Auslaßperiode der Blutdruck wieder auf

den unbehandelten Ausgangswert angestiegen war.
Im Vergleich zur Monotherapie mit Alpha-Methyldopa oder Cyclacenin konnte bei der kombinierten Anwendung beider Substanzen bei einer Dosisminderung um über die Hälfte der Einzelkomponenten ein deutlich stärkerer und mit geringeren Nebenwirkungen behafteter antihypertensiver Effekt erzielt werden. Die damit erreichte Blutdrucksenkung war im Mittel um 50 % stärker als bei der Monotherapie. Während bei alleiniger Therapie mit Alpha-Methyldopa, in einer mittleren Dosierung von 1,135 g/die, ein systolischer Blutdruckabfall von 13 % und ein diastolischer von 9 bzw. 12 % erreicht wurde, betrug bei der alleinigen Therapie mit Cyclacenin, in einer mittleren Dosis von 82,5 mg/die, die systolische Blutdrucksenkung 9 bzw. 20 % und die diastolische 12 bzw. 17 %. Bei der kombinierten Anwendung der beiden Substanzen in einer täglichen Dosis von 500 mg Alpha-Methyldopa und 40 mg Cyclacenin betrug die Blutdrucksenkung systolisch 16 bzw. 23 % und diastolisch 15 bzw. 21 % des unbehandelten Ausgangswertes. Unter Alpha-Methyldopa kam es zu einer erheblichen Diuresehemmung, die im Verlauf von 10 Tagen um 42 % niedriger lag als die mittlere Diurese während einer 5-tägigen Vorperiode. Ebenso ging die renale Elektrolytausscheidung zurück und es kam zu einer Volumenzunahme, die unter Umständen zu einer Herzinsuffizienz führen kann. Auch unter Cyclacenin nahm die Diurese bei einer mittleren Dosis von 82,5 mg/die ab. Dagegen verlief zusammen mit der Diurese die renale Elektrolytausscheidung während der Kombinationstherapie wesent-

lich günstiger. In einer geringeren Dosierung waren bei besserer Blutdrucksenkung und bei ungestörter Diurese auch keine größeren Elektrolytstörungen mehr nachzuweisen. Auch war ein deutlicher Abfall des peripheren arteriellen Gefäßwiderstandes und eine leichte Steigerung des Herzminutenvolumens eingetreten. Bei einer Erhöhung der Dosis über 500 mg Alpha-Methyldopa und 40 mg Cyclacenin/die kam es in 2 Fällen zu einer Volumenzunahme und einer Abnahme des Herzminutenvolumens, so daß in solchen Fällen zusätzlich noch ein Saluretikum angewandt werden sollte, um die retinierte Flüssigkeit auszuschwemmen. Auch kann dadurch die Dosis der anderen antihypertensiven Substanzen weiter reduziert werden, was besonders günstig in Verbindung mit Ganglienblockern oder deren Abkömmlingen wie z. B. dem Cyclacenin ist, wodurch orthostatische Dysregulationen weitgehend ausgeschaltet werden können. Allerdings ist hierbei dann auf die mitunter auftretenden Hypokaliämien, insbesondere bei gleichzeitiger Digitalistherapie, zu achten.

Tabelle 1 RR-Verhalten vor und während antihypertensiver Therapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin.
n = 21

Nr.	Name	Alter	Diagnose
1	B. L.	36	ess. Hypertonie
2	S. W.	21	ren. Hypertonie
3	R. W.	70	pyelonephr. Hyp.
4	S. M.	70	ess. Hypertonie
5	W. B.	36	ess. Hypertonie
6	W. K.	44	ess. Hypertonie
7	K. O.	60	ess. Hypertonie
8	A. A.	55	ess. Hypertonie
9	S. G.	31	pyelonephr. Hyp.
10	G. A.	45	ess. Hypertonie
11	K. A.	42	ren. Hypertonie
12	K. A.	64	pyelonephr. Hyp.
13	S. B.	54	pyelonephr. Hyp.
14	S. L.	61	pyelonephr. Hyp.
15	S. F.	62	ess. Hypertonie
16	N. R.	58	ess. Hypertonie
17	B. L.	37	pyelonephr. Hyp.
18	M. F.	67	ess. Hypertonie
19	K. W.	70	ess. Hypertonie
20	W. M.	64	ess. Hypertonie
21	K. A.	59	ess. Hypertonie
			Mittelwerte

Vorperiode: Mittelwerte aus 5 Tagen
Während der Behandlung: Mittelwerte aus 19 Tagen

Vorperiode RR mm Hg		Kombinationstherapie RR mm Hg		Dosis in mg	
liegend	stehend	liegend	stehend	Alpha-Methyldopa	Cyclacenin
184/102	178/103	144/ 89	121/ 73	1000	80
171/ 73	175/ 93	148/ 72	111/ 57	1000	80
164/ 79	165/ 82	145/ 70	126/ 71	375	30
185/ 84	170/ 88	142/ 68	117/ 67	750	60
172/103	169/104	138/ 87	135/ 80	500	40
173/ 86	172/ 94	131/ 86	111/ 69	375	30
180/105	170/125	147/ 70	115/ 75	750	60
172/100	170/116	143/ 92	117/ 83	750	60
162/110	157/106	140/ 99	134/ 99	375	30
170/ 94	163/ 97	150/ 91	117/ 79	750	60
180/128	163/128	145/100	113/ 98	375	30
265/ 98	258/ 90	233/ 80	198/ 78	375	30
168/ 60	170/ 60	158/ 50	153/ 50	375	30
173/ 80	153/ 70	153/ 80	133/ 70	250	20
215/ 88	223/ 95	163/ 68	178/ 83	375	30
168/108	190/125	153/100	138/ 95	250	20
180/110	140/ 93	143/ 90	120/ 78	375	30
198/115	175/115	165/ 90	135/ 85	375	30
178/ 78	155/ 70	155/ 60	140/ 48	375	30
185/ 80	178/ 88	158/ 80	148/ 83	250	20
185/ 98	180/100	163/ 80	158/ 83	500	40
182/ 95	175/ 97	153/ 81	135/ 76	500	40

Tabelle 2 Renale Wasser- und Elektrolytausscheidung vor und während antihypertensiver Kombinationstherapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin.
n = 18

Nr.	Name	Alter	Diagnose
1	B. L.	36	ess. Hypertonie
2	S. W.	21	ren. Hypertonie
4	S. M.	70	ess. Hypertonie
7	K. O.	60	ess. Hypertonie
8	A. A.	55	ess. Hypertonie
9	S. G.	31	pyelonephr. Hyp.
10	G. A.	45	ess. Hypertonie
11	K. A.	42	ren. Hypertonie
12	K. A.	64	pyelonephr. Hyp.
13	S. B.	54	pyelonephr. Hyp.
14	S. L.	61	pyelonephr. Hyp.
15	S. F.	62	ess. Hypertonie
16	N. R.	58	ess. Hypertonie
17	B. L.	37	pyelonephr. Hyp.
18	M. F.	67	ess. Hypertonie
19	K. W.	70	ess. Hypertonie
20	W. M.	64	ess. Hypertonie
21	K. A.	59	ess. Hypertonie
			Mittelwerte

Ausscheidung ml/24h		Na mval/24 h		K mval/24 h		Cl mval/24 h	
vor	während	vor	während	vor	während	vor	während
625	577	59,7	58,2	28,6	47,7	61,0	61,5
933	825	143,3	101,4	48,3	42,0	163,4	105,8
1500	1244	99,7	91,9	82,2	72,2	109,9	106,1
900	700	108,7	60,8	47,8	35,6	104,7	72,0
725	928	115,6	112,8	35,2	34,2	102,4	113,3
960	810	86,0	88,7	39,7	36,6	86,5	87,2
933	943	60,1	74,8	34,8	41,5	75,9	71,o
1250	1194	120,5	109,4	54,0	60,2	100,1	93,0
933	940	85,4	82,4	25,8	28,7	63,8	91,0
580	516	71,5	68,7	40,0	37,5	98,6	85,9
2483	2800	89,1	100,9	29,8	36,6	36,9	45,5
883	810	139,4	115,9	83,6	68,5	120,7	89,9
800	750	87,7	100,6	21,6	35,8	73,8	82,1
1185	1588	57,8	62,4	33,2	40,7	51,6	40,6
415	658	66,7	61,5	21,7	32,4	39,8	61,7
790	780	52,0	140,6	18,6	45,3	44,2	115,2
1229	1150	155,4	138,9	60,6	81,8	142,5	124,5
754	714	63,2	69,3	45,5	56,2	46,6	45,5
993	996	92,3	91,1	41,7	46,3	84,6	82,8

Tabelle 3 Serumelektrolyte vor und während antihypertensiver Kombinationstherapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin.
n = 20

Nr.	Name	Alter	Diagnose
1	B. L.	36	ess. Hypertonie
2	S. W.	21	ren. Hypertonie
3	R. W.	70	pyelonephr. Hyp.
5	W. B.	36	ess. Hypertonie
6	W. K.	44	ess. Hypertonie
7	K. O.	60	ess. Hypertonie
8	A. A.	55	ess. Hypertonie
9	S. G.	31	pyelonephr. Hyp.
10	G. A.	45	ess. Hypertonie
11	K. A.	42	ren. Hypertonie
12	K. A.	64	pyelonephr. Hyp.
13	S. B.	54	pyelonephr. Hyp.
14	S. L.	61	pyelonephr. Hyp.
15	S. F.	62	ess. Hypertonie
16	N. R.	58	ess. Hypertonie
17	B. L.	37	pyelonephr. Hyp.
18	M. F.	67	ess. Hypertonie
19	K. W.	70	ess. Hypertonie
20	W. M.	64	ess. Hypertonie
21	K. A.	59	ess. Hypertonie
			Mittelwerte

Na mval/l		K mval/l		Cl mval/l	
vor	während	vor	während	vor	während
122,7	133,5	3,64	3,84	94,1	85,9
130,5	145,3	4,25	3,94	102,5	104,0
118,7	136,1	3,79	3,58	99,2	91,5
130,5	138,7	3,89	4,20	93,5	98,0
127,8	129,1	3,89	3,84	95,2	90,4
130,5	122,7	4,25	4,05	93,8	86,7
137,5	129,1	4,30	4,20	87,6	91,5
-	-	4,56	3,74	90,4	86,4
130,5	129,6	3,79	4,05	96,0	99,2
134,8	133,7	3,94	4,04	99,6	98,9
129,1	130,0	4,09	4,40	98,2	98,0
130,9	128,7	4,06	4,54	97,4	97,3
128,7	129,1	4,45	4,86	99,2	83,9
130,5	132,1	2,97	3,43	92,6	100,4
132,7	129,1	3,58	3,22	106,2	93,2
129,5	130,5	3,63	4,08	100,9	96,7
130,5	130,2	4,04	3,54	98,7	94,2
128,3	133,0	3,89	3,91	93,3	97,5
126,1	132,7	4,19	4,25	97,5	93,6
130,5	131,6	3,38	3,73	97,5	97,0
129,5	131,8	3,93	3,97	96,7	94,2

Tabelle 4 Verhalten der Hämodynamik und des peripheren Gesamtwiderstandes vor und während antihypertensiver Therapie mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin.
n = 16

Nr.	Diagnose	VD mm H_2O vor	während
2	ren. Hypertonie	95	80
3	pyelonephr. Hyp.	80	90
4	ess. Hypertonie	90	105
5	ess. Hypertonie	75	105
6	ess. Hypertonie	95	120
7	ess. Hypertonie	100	135
11	ren. Hypertonie	110	95
12	pyelonephr. Hyp.	110	125
13	pyelonephr. Hyp.	125	140
14	pyelonephr. Hyp.	105	110
15	ess. Hypertonie	120	115
16	ess. Hypertonie	65	90
18	ess. Hypertonie	60	85
19	ess. Hypertonie	80	115
20	ess. Hypertonie	60	85
21	ess. Hypertonie	80	115
	Mittelwerte	96,9	106,9

BM in ml		ct sec		HMV l/min		peripherer Gesamtwiderstand dyn x sec x cm^{-5}	
vor	während	vor	während	vor	während	vor	während
5500	6300	11	10,6	5,07	4,18	1923,0	2105,1
5100	6200	13	16,4	5,37	5,36	1808,2	1603,5
3800	4300	13,2	14	4,93	5,07	2182,1	1655,1
6400	6800	11	11,6	4,33	4,28	2540,1	2101,6
5900	6300	12	12,8	5,12	5,12	2022,1	1569,2
5400	7300	10	12	4,76	3,99	2393,5	2333,4
4100	5400	10	12,5	5,38	5,35	2289,3	1831,2
4600	4800	16	18	4,93	4,77	2944,7	2622,0
5000	5300	19,5	19,5	4,66	4,80	1956,7	1731,6
4600	4800	15	16,7	5,07	4,93	1994,0	1890,1
4500	4600	10,2	11,4	5,33	5,38	2272,4	1716,9
6300	7800	18	20,2	5,28	5,37	2088,7	1882,6
4600	6200	28,9	22	3,41	4,89	3669,9	2083,8
4900	5400	24	20,1	4,65	4,77	2199,9	1801,1
5500	5900	19,4	19,6	4,90	5,03	2162,8	1891,4
9100	8100	16,7	17,3	4,72	5,24	2397,9	1853,7
5331	5969	15,5	15,9	4,87	4,91	2302,8	1917,0

Tabelle 5 RR-Verhalten vor und während antihypertensiver Therapie mit Alpha-Methyldopa.
n = 26

Nr.	Name	Alter	Diagnose
1	E. L.	67	ess. Hypertonie
2	V. G.	69	ess. Hypertonie
3	B. H.	51	ess. Hypertonie
4	B. A.	28	ess. Hypertonie
5	S. J.	55	ess. Hypertonie
6	S. G.	58	ess. Hypertonie
7	P. J.	62	ess. Hypertonie
8	M. J.	71	ess. Hypertonie
9	M. A.	27	Nieren - Tbc.
10	S. H.	41	mal. Hypertonie
11	B. F.	49	ess. Hypertonie
12	H. H.	40	ess. Hypertonie
13	S. L.	65	ess. Hypertonie
14	P. J.	55	ess. Hypertonie
15	T. T.	62	ess. Hypertonie
16	K. A.	36	ess. Hypertonie
17	K. A.	51	ren. Hypertonie
18	G. W.	38	ess. Hypertonie
19	G. P.	58	ess. Hypertonie
20	H. J.	51	ess. Hypertonie
21	H. F.	57	ess. Hypertonie
22	J. E.	42	chron. Nephritis
23	Z. R.	43	chron. Nephritis
24	S. W.	21	ren. Hypertonie
25	W. K.	44	ess. Hypertonie
26	A. A.	55	ess. Hypertonie
			Mittelwerte

Vorperiode RR mm Hg		Alpha-Methyldopa RR mm Hg		Dosis in mg
liegend	stehend	liegend	stehend	pro/die
190/100	180/ 85	182/ 97	162/ 89	1000
176/ 82	170/ 84	165/ 84	158/ 90	1000
202/115	195/110	192/106	181/ 89	1000
191/ 98	172/102	165/ 99	173/ 98	1000
210/130	18o/130	168/102	156/ 95	1000
198/113	198/120	171/106	173/112	1000
203/135	201/134	192/123	192/130	1500
205/120	215/140	208/123	170/105	1000
180/120	195/140	151/ 98	130/ 96	1000
300/135	270/130	220/125	185/110	1000
200/100	-	166/ 91	-	1500
194/121	189/133	171/117	155/116	1500
241/116	265/125	200/100	-	1500
175/100	160/110	170/100	180/100	1000
198/104	187/100	181/ 77	182/ 92	1000
193/119	185/119	171 99	163/105	1000
170/120	175/120	171/115	161/108	1000
196/ 84	158/ 85	139/ 84	117/ 78	1500
204/108	193/ 96	182/ 96	172/ 87	1500
160/100	-	144/ 90	-	500
170/125	165/120	160/ 97	155/110	1000
240/100	240/120	191/105	160/101	1500
190/110	180/110	161/103	147/101	1000
171/ 73	175/ 93	157/ 75	118/ 67	2000
173/ 86	172/ 94	124/ 75	114/ 75	500
172/110	170/116	140/ 92	123/ 94	1000
196/109	191/113	171/ 99	158/ 98	1135

Tabelle 6 RR-Verhalten vor und während antihypertensiver Therapie mit Cyclacenin.
n = 8

Nr.	Name	Alter	Diagnose
1	W. B.	36	ess. Hypertonie
2	A. A.	55	ess. Hypertonie
3	S. G.	31	pyelonephr. Hyp.
4	G. A.	45	ess. Hypertonie
5	K. N.	40	ess. Hypertonie
6	L. E.	33	ess. Hypertonie
7	R. H.	59	ess. Hypertonie
8	M. E.	72	ess. Hypertonie
			Mittelwerte

Tabelle 7 Renale Wasser- und Elektrolytausscheidung vor und während antihypertensiver Therapie mit Cyclacenin.
n = 8

Nr.	Name	Alter	Diagnose
1	W. B.	36	ess. Hypertonie
2	A. A.	55	ess. Hypertonie
3	S. G.	31	pyelonephr. Hyp.
4	G. A.	45	ess. Hypertonie
5	K. N.	40	ess. Hypertonie
6	L. E.	33	ess. Hypertonie
7	R. H.	59	ess. Hypertonie
8	M. E.	72	ess. Hypertonie
			Mittelwerte

Vorperiode RR mm Hg liegend	stehend	Cyclacenin RR mm Hg liegend	stehend	Dosis in mg pro/die
172/103	168/104	137/ 89	129/ 83	30
172/110	170/116	163/101	120/ 84	90
162/110	158/106	132/ 93	122/ 88	60
170/ 94	163/ 97	154/ 91	138/ 92	30
197/128	156/ 98	185/ 95	127/ 79	90
181/109	171/117	169/108	138/ 97	90
209/ 85	181/ 83	202/ 83	154/ 71	90
187/ 98	168/ 78	173/ 82	134/ 58	180
181/105	167/100	164/ 93	133/ 82	82,5

Ausscheidung ml/24 h vor	während	Na mval/24 h vor	während	K mval/24 h vor	während	Cl mval/24 h vor	während
1300	904	158,7	125,5	59,0	43,8	155,5	119,1
810	594	130,9	83,2	41,7	32,4	128,1	80,7
1212	788	117,9	100,5	58,7	43,6	128,7	96,9
788	588	75,6	53,6	47,8	31,3	77,9	58,2
1025	900	103,5	84,9	28,4	26,0	104,6	82,3
833	956	125,5	129,1	37,0	33,8	120,0	122,4
525	488	83,9	73,8	35,5	40,5	92,0	76,2
1233	1063	80,3	80,7	36,7	36,2	76,6	73,5
966	785	109,6	91,4	43,1	36,0	110,5	88,9

Tabelle 8 Serumelektrolyte vor und während antihypertensiver Therapie mit Cyclacenin.
n = 7

Nr.	Name	Alter	Diagnose
1	W. B.	36	ess. Hypertonie
2	A. A.	55	ess. Hypertonie
3	S. G.	31	pyelonephr. Hyp.
5	K. N.	40	ess. Hypertonie
6	L. E.	33	ess. Hypertonie
7	R. H.	59	ess. Hypertonie
8	M. E.	72	ess. Hypertonie
			Mittelwerte

Na mval/l		K mval/l		Cl mval/l	
vor	während	vor	während	vor	während
125,3	138,8	3,79	4,35	102,3	91,8
125,3	129,2	3,99	4,71	101,1	100,0
126,2	127,8	3,74	3,84	86,1	99,7
132,7	130,5	3,48	3,48	88,7	91,5
127,8	127,0	3,58	3,64	93,2	98,8
125,3	133,6	3,58	3,89	94,9	100,0
129,2	143,5	3,28	4,10	87,0	91,5
127,4	132,9	3,63	4,00	93,3	96,2

LITERATURVERZEICHNIS.

1. ARNOLD, O. H.: Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 36

2. BOCK, K. D. ABC für Hochdruckkranke. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1966

3. BOCK, K. D. Ätiologie und Pathogenese des Hochdrucks. In: Der Internist 9 (1968) 86

4. BOCK, K. D. und V. HEIMSOTH: Persistierende orthostatische Hypotonie nach Behandlung mit Guanacline. Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 265

5. COTTIER, P. und N. F. ROBERT: Die Langzeitbehandlung der Hypertonie. In: Der Internist 9 (1968) 119

6. DOYLE, A. E., and J. R. E. FRASER: Amer. Heart Assoc. 9 (1960) 755 zit. nach F. MEYTHALER: Hypertonie bei Diabetes mellitus In: Hochdruckforschung Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1965

7. DISSMANN, Th. und R. GOTZEN: Cyclacenin in der Hochdruckbehandlung Münch. med. Wschr. 109 (1967) 478

8. FLOCKIGER, E.: Pharmakologie der Antihypertonika In: Sarre: Hypertonie. Pathogenese, Klinik und Therapie. F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York 1969

9. FRIEDMANN, S. M. M. NAKASHIMA, and C. L. FRIEDMANN: Sodium, potassium, and peripheral resistance in the rat tail circulation Res. 13 (1963) 223

10. GROSS, W.: Aktuelle Probleme bei der Behandlung der Hypertonie
Münch. med. Wschr. 108 (1966) 2058

11. HAUSS, W. H. und H. LOSSE: Hypertoniehäufigkeit
Med. Welt 16 (1963) 15

12. HOCHREIN, H. : Prognose und Therapie des essentiellen Hochdrucks
Ärztliche Praxis 20 (1968) 3015

13. HOCHREIN, H., K. W. SCHNEIDER und E. SCHULTE-TIGGES: Zschr. Kreislauff. 52 (1963) 779
zit. nach H. HOCHREIN: In:
Ärztliche Praxis 20 (1968) 3015

14. HOCHREIN, H., R. SELL und K. W. SCHNEIDER: Möglichkeiten der vereinfachten Berechnung des Herzminutenvolumens über das Blutvolumen, die Kreislaufzeit und einen variablen Faktor k.
Arch. Kreislauff. 46 (1965) 232

15. HOCHREIN, H. H. J. WOLFER und Q. ZAQQA:. Hochdruckforschung, II. Freiburger Symposion
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1965

16. HOLLANDER, W., A. V. CHOBANIAN, R. W. WILKINS: The antihypertensive actions of mercurial, thiazide, and spirolactone diuretics. In: Diurese und Diuretika, hrsg. von BUCHBORN, E., K. D. BOCK, Springer, Berlin 1959
zit. nach K. D. BOCK. In:
Der Internist 9 (1968) 86

17. HOLTZ, H. P.: Über den Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung von Alpha-Methyldopa.

In: Hochdruckforschung
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1965

18. JERUMS, G., A. EBRINGER, A. E. DOYLE: A comparison of guanacline with methyldopa in the treatment of hypertension. Med. J. Austr. 55 (1968) 466 zit. nach BOCK, K. D. und V. HEIMSOTH: Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 265

19. KAUFMANN, W.: Dtsch. med. J. 19 (1968) 537 (Hypertonie-Sonderheft)

20. KRONEBERG, G.: Pharmakologie blutdrucksenkender Arzneimittel. In: Altern, Hypertonie, Vergiftungen. Sonderband der Bayer. Landesärztekammer 1963

21. KRONEBERG, G.: Antihypertonika. Therapiewoche 14 (1964) 905

22. KRONEBERG, G., K. SCHLOSSMANN und K. STOEPEL: Zur Pharmakologie von einer neuen antihypertensiv wirkenden Verbindung Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 17 (1960) 199 Editio Cantor K. G., Aulendorf in Württemberg

23. KRONEBERG, G., K. SCHLOSSMANN und K. STOEPEL: Zur Pharmakologie eines neuen Hochdruckmittels (Bayer 1464, Cyclacenin) In: Hochdruckforschung Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1965

24. KOHNS, K., Ch. JANOCHA und U. MGNUS: Erfahrungen mit einer neuen blutdrucksenkenden Substanz. Münch. med. Wschr. 107 (1965) 2599

25. KUSCHINSKY, G. und H. LÖLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1966

26. LINDEN, H.-W.: Erfahrungen mit dem neuen Antihypertonikum Cyclacenin bei der ambulanten Hochdruckbehandlung Med. Welt 17 (1966) 2638

27. MEYTHALER, F.: Hypertonie bei Diabetes mellitus In: Hochdruckforschung Stuttgart, Georg-Thieme Verlag 1965

28. PAGE, I. H., and J. W. McCUBBIN (eds.): Renal Hypertension. Year Book Medical Publishers, Chicago 1968

29. SARRE, H. und D. OECHSLEN: Therapie des renalen Hochdrucks mit Alpha-Methyldopa und Cyclacenin Med. Klinik 62 (1967) 561

30. SCHUBERT, R.: Klinik der Hochdrucktherapie Diureseforschung Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1967

31. SCHUBERT, R., Th. PASZ und O. LINDNER: Vergleichende Erfolgsbeurteilung neuer Antihypertonika Münch. med. Wschr. 110 (1968) 1606

32. SMIRK, F. H.: Antihypertensiv Therapy Internat. Symp., ed. F. GROSS, 355 Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag 1966

33. STURM, A. jr.: Prognose der Hypertonie In: Sarre: Hypertonie. Pathogenese, Klinik und Therapie. F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York 1969

34. TEICHMANN, W., H. v. FRANKENBERG, A. ROSENBERG: Praxisnahe Hochdrucktherapie
Med. Klinik 63 (1968) 260

35. WOLFER, H. J. und H. HOCHREIN: Probleme der Hochdruckbehandlung mit Alpha-Methyldopa.
In: Hochdruckforschung
Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1965

36. WOLFF, H. P.: Die Differentialdiagnose der essentiellen Hypertonie.
In: Der Internist 9 (1968) 73

37. WOLLHEIM, E.: Z. klin. Med. 116 (1931) 269

38. WOLLHEIM, E.: Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff., 28. Tgg. 1963

Herrn Professor Dr. med. Hans H o c h r e i n möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit meinen Dank aussprechen.

LEBENSLAUF.

Am 24. März 1939 wurde ich als Tochter des Facharztes für Orthopädie Dr. med. Ferdinand Burmeister und seiner Ehefrau Anni, geb. Goetz in Magdeburg geboren.

Von Herbst 1945 bis Ostern 1949 besuchte ich die Volksschule in Homberg/Oberhessen. Bis Ostern 1951 war ich Schülerin der Mittelschule Kirchhain/Bez. Kassel, anschließend besuchte ich bis zum Abitur im März 1958 die Staatliche Elisabethschule (Realgymnasium für Mädchen) in Marburg/Lahn.

Nach zweijährigem pharmazeutischen Praktikum begann ich im Sommersemester 1960 das Studium der Naturwissenschaften an der Universität Frankfurt, das ich im Sommersemester 1961 in Hamburg fortsetzte.

Zum Wintersemester 1961/62 wechselte ich zur Medizinischen Fakultät der Universität Gießen über, wo ich 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte. Seit Sommer 1963 studierte ich an der Universität Würzburg, wo ich nach bestandenem Physikum im Juli 1964 mein Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen im Dezember 1967 abschloß.

Als Medizinal-Assistentin war ich vom 1. Februar 1968 bis 31. Dezember 1968 an der Medizinischen Universitätsklinik und vom 1. Januar 1969 bis 31. Juli 1969 auf der Chirurgischen Abteilung des Juliusspitals in Würzburg tätig. Die geburtshilflich-gynäkologische Ausbildung erhielt ich vom 1. Oktober 1969 bis 30. April 1970 am Krankenhaus St. Elisabeth in Neuburg/Donau. Seit 23. Juni 1970 bin ich als Assistenzärztin der III. Inneren Abteilung des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses tätig.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31